

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

24.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 1 月 1 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 8 4 5 0 2
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 8 4 5 0 2]

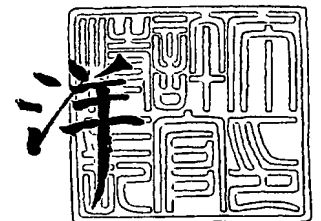
出 願 人 株式会社三和化学研究所
Applicant(s): 株式会社菊水製作所



2 0 0 5 年 1 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 SKK1507P
【提出日】 平成15年11月14日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61J 3/00
【発明者】
 【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所 内
 【氏名】 尾関 有一
【発明者】
 【住所又は居所】 名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社 三和化学研究所 内
 【氏名】 泉 賢太郎
【発明者】
 【住所又は居所】 京都府京田辺市興戸御垣内 8 - 5
 【氏名】 原田 憲二
【特許出願人】
 【識別番号】 000144577
 【氏名又は名称】 株式会社 三和化学研究所
 【代表者】 山本 一雄
【特許出願人】
 【識別番号】 000141543
 【氏名又は名称】 株式会社 菊水製作所
 【代表者】 島田 啓司
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 000918
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

臼の上下両方向に杵を有し、上杵および下杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用い、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給充填工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、核を有する成型品の製造方法において、成型材料の供給充填工程が核用成型材料の供給充填工程とその後に行われる外層用成型材料の供給充填工程とを含み、前記外層用成型材料の供給充填工程を最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで行い、更に下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えて上杵と下杵を押圧することにより成型品全体の圧縮成型工程を実施することを特徴とする、有核成型品の製造方法。

【請求項 2】

核用成型材料の供給充填工程の前に、外層用成型材料の供給充填工程を行わないことを特徴とする、請求項 1 に記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 3】

成型材料の供給充填工程が、核用成型材料の供給充填工程と、その後に行われる外層用成型材料の供給充填工程との、2つの供給充填工程からなることを特徴とする、請求項 1 に記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 4】

核用成型材料の供給充填工程の前に、外層用成型材料の供給充填工程を行うことを特徴とする、請求項 1 に記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 5】

成型材料の供給充填工程が、外層用成型材料の供給充填工程と、その後に行われる核用成型材料の供給充填工程と、更にその後に行われる外層用成型材料の供給充填工程とからなることを特徴とする、請求項 1 に記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 6】

核用成型材料の供給充填工程の後に行われる外層用成型材料の供給充填工程の後、下中心杵杵先と下外杵杵先を揃える操作を、上中心杵および上外杵により臼内の成型材料を覆った状態で実施することを特徴とする、請求項 1 ～ 5 いずれかに記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 7】

2重構造からなる杵の杵先面が平型形状ではない、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 8】

2重構造からなる杵の杵先面が曲面形状を持つ、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 9】

臼の上下両方向に杵を有し、上杵および下杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用い、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に核用成型材料を供給充填する核供給充填工程、前工程で供給充填された核用成型材料を圧縮成型する核成型工程、更に、前工程で成型された臼内の成型品上及びその回りの空間に、最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程、下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えて前記核成型品と外層用成型材料を圧縮成型する全体成型工程を含む有核成型品の製造方法。

【請求項 10】

核供給充填工程の前に、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程を実施することを特徴とする、請求項 9 に記載の有核成型品の製造方法。

【請求項 1 1】

核供給充填工程の後に行われる外層用成型材料の供給充填工程の後の下中心杵杵先と下外杵杵先を揃える操作を、上中心杵および上外杵により臼内の成型材料を覆った状態で実施することを特徴とする、請求項 9 又は 1 0 に記載の有核成型品の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】有核成型品の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、粉粒体等の成型材料を圧縮して成型品を製造するための製造方法に関するもので、具体的には、2重構造杵を用いて、核を有する成型品を製造する方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

粉粒体等に代表される成型材料を圧縮固化して成型品を製造する方法は、広範な産業分野において汎用されており、例えば、医薬品や食品(機能性食品、一般食品)のみならず、半導体封止樹脂の成型、電池関連製品の成型、粉末冶金関連製品の成型、電子機能部品の成型などの電子材料分野、農業やサニタリー製品の分野にも用いられている。

【0003】

医薬品分野では、特に経口投与用製剤において、製造の簡便性、服用の容易性等、種々のメリットから、いわゆる錠剤と呼ばれる固形成型品が、現在、最も汎用されている剤形の1つである。その中でも、成型品中に内核を有する成型品は、内核(中心錠)の周囲に外層とする粉粒体を配置し圧縮成型して作ることから、有核錠と呼ばれている。

【0004】

従来、有核錠のような核を有する成型品は、あらかじめ別の打錠機にて成型品としての核を製造し、その成型品としての核を外層粉粒体が供給充填された有核打錠機の臼内に供給した後、さらに外層粉粒体を供給・圧縮成型する方法で製造していた。この製造方法では、一般的な圧縮成型品を製造する方法に比べて作業量が多く、生産効率が低いことが大きな問題となっていた。また、無核や多核、核の位置のズレ等の、核供給に関連した問題があるため、品質保証上、核供給の監視や最終成型品の検査に複雑な機構・装置が必要となり、機械の大型化、複雑化といった状況を生じている。

【0005】

そこで、本願発明者らは、WO01/98067に記載されているように、粉粒体等成型材料から効率よく一度に有核成型品を製造する方法を考案するに至った。当該方法は、臼と上下杵を有し、少なくとも上杵が、好ましくは上下両方の杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用いた、有核成型品の製造方法である。この製造方法は、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給充填工程と、核用成型材料及び/又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む。

【0006】

更に、本願発明者らは、前述のような有核成型品の製造方法を実施するための装置として、国際公開番号WO02/90098の国際公開公報に記載の回転式圧縮成型機を考案するに至った。

【0007】

これらの2重構造杵を使用した有核成型品の製造方法としては、具体的には、上下ともに2重構造杵を用い、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程1、下外杵に囲まれ前工程で供給充填された外層用成型材料上の空間に核用成型材料を供給する核供給充填工程、前工程までに供給充填された外層用成型材料と核用成型材料を圧縮成型する外層核成型工程、更に、臼内の前工程で成型された外層核成型品上及びその回りの空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程2、前記外層核成型品と外層用成型材料を圧縮成型する全体成型工程を含む方法が挙げられる。

【0008】

【特許文献1】WO01/98067

【特許文献2】WO02/90098

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本願発明者らは、前述の2重構造杵を使用した有核成型品の製造方法で成型品を製造した場合に、十分な成型品強度を得られない場合があることに気づき、その原因を究明したところ、外層核成型品上及びその回りの空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程2で供給充填される外層用成型材料の充填密度に問題があることがわかった。つまり、仮成型された外層核成型品の回りの空間、即ち、外層核成型品と下外杵の間に形成される空間に充填される外層用成型材料が、仮成型された外層核成型品と同じ厚みに相当する量であるため、この部位の外層用成型材料充填密度が不十分となる。そのため、成型品の側面に相当する外層の強度が十分に得られなくなる場合があることが判明した。そこで、本願発明は、前記問題点を解決するために考案されたものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

そこで、本願発明者らは、前記外層供給充填工程2で外層核成型品と下外杵の間に形成される空間に供給充填される外層用成型材料の量を増量することにより、前記課題を解決するに至った。具体的には、前述の外層核成型品上及びその回りの空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程2、即ち、核用成型材料の供給充填工程の後に行われる外層用成型材料の供給充填工程（最後の外層供給充填工程）を、更に下外杵杵先を下げて、最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで行うことにより、側面部分の外層用成型材料の充填密度を上げ、成型品の側面に相当する外層の強度を改善することに成功した。

【0011】

更に、驚くべきことに、ある条件下で、前述のように外層供給充填工程2を行うと、その後の全体成型工程を行うために、下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃える過程で、外層供給充填工程2で供給充填された外層用成型材料が、外層核成型品の下側に回り込む現象を確認することができた。これは、最初の外層供給充填工程1を省略しても、有核成型品を製造することができるということであり、ここに新たな発明を完成させることができた。このように、最後に供給充填された外層用成型材料が外層核成型品の下側に回り込む現象は、成型品底部の外層と側面外層との境界を無くし、従来製造方法にてしばしば発生していた、製造工程中に核仮成型品の削れにより成型品底部表面上に現れる核用成型材料のコンタミネーションを防止することができた。

【0012】

即ち、本願発明は、臼の上下両方向に杵を有し、上杵および下杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用い、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給充填工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、核を有する成型品の製造方法において、成型材料の供給充填工程が核用成型材料の供給充填工程とその後に行われる外層用成型材料の供給充填工程とを含み、前記外層用成型材料の供給充填工程を最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで行い、更に下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えて上杵と下杵を押圧することにより成型品全体の圧縮成型工程を実施することを特徴とする、有核成型品の製造方法である。

【0013】

ここで、核用成型材料の供給充填工程の前にも、外層用成型材料の供給充填工程を行うのが最も一般的である。この場合は、成型材料の供給充填工程が、外層用成型材料の供給充填工程と、その後に行われる核用成型材料の供給充填工程と、更にその後に行われる外層用成型材料の供給充填工程とからなる場合を含む。

【0014】

一方、核用成型材料の供給充填工程の前に、外層用成型材料の供給充填工程を行わずに

、有核成型品を製造することもできる。この場合は、成型材料の供給充填工程が、核用成型材料の供給充填工程と、その後に行われる外層用成型材料の供給充填工程との、2つの供給充填工程からなる場合を含む。この、核用成型材料の供給充填工程の前の外層用成型材料の供給充填工程を実施しない有核成型品の製造方法においては、2重構造からなる杵の杵先端を曲面形状、ふち角平型形状とするのが好ましい。

【0015】

核用成型材料の供給充填工程の後に行われる外層用成型材料の供給充填工程の後、下中心杵杵先と下外杵杵先を揃える操作は、上中心杵および上外杵により臼内の成型材料を覆った状態で実施することが好ましい。

【発明の効果】

【0016】

本願発明によれば、臼と上下杵を有し、上下両方の杵が中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用いた製造方法で有核成型品を製造する場合に、成型品側面部分の外層の強度を上げ、十分な強度の有核成型品を得ることができる。また、核用成型材料の供給充填工程の前に行われる外層供給充填工程1を省略することも可能となるため、2回の成型材料の供給充填工程で、有核成型品を製造することができる。更に、本製造方法により、製造工程中の核仮成型品の削れにより成型品底部表面上に現れる核用成型材料のコンタミネーションを防止することが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本明細書において、成型材料という用語は、湿式、乾式の両者を含む粉粒体等、成型可能なあらゆる材料であり、また、粉粒体という用語は、粉末、顆粒、及びそれに類するものをすべて含めて使用している。成型材料としては、好ましくは粉粒体を使用する。

【0018】

本発明方法は、WO01/98067に記載された方法の改良発明である。WO01/98067に記載の発明とは、具体的には、臼の上下両方向に杵を有し、上杵および下杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用い、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程1、下外杵に囲まれ前工程で供給充填された外層用成型材料上の空間に核用成型材料を供給充填する核供給充填工程、前工程までに供給充填された外層用成型材料と核用成型材料を圧縮成型する外層核成型工程、更に、臼内の前工程で成型された外層核成型品上及びその回りの空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程2、前記外層核成型品と外層用成型材料を圧縮成型する全体成型工程を含む有核成型品の製造方法である。

【0019】

本発明方法は、WO01/98067に記載された方法において、外層供給充填工程2を最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで行い、更に、その後の全体成型工程を、下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えて上杵と下杵を押圧することにより行う。こうすることによって、外層供給充填工程1は、省略することも可能となる。即ち、本発明方法を具体的に記載すると、次のように表現することもできる。

【0020】

臼の上下両方向に杵を有し、上杵および下杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用い、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に核用成型材料を供給充填する核供給充填工程、前工程で供給充填された核用成型材料を圧縮成型する核成型工程、更に、前工程で成型された臼内の成型品上及びその回りの空間に、最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程、下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えて前記核成型品と外層用成型材料を圧縮成型する全体成型工程を含む有核成型品の製造方法。

【0021】

ここで、核供給充填工程の前に、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程を実施するのが好ましい。この外層供給充填工程を実施する場合は、その後に、外層用成型材料を圧縮成型する外層成型工程を実施するのが好ましい。全体成型工程以外の圧縮成型工程においては、仮圧縮とするのが好ましい。また、全体成型工程は、下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えて行くと表現されているが、これは、下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えた後に行う場合と、揃えながら行う場合を含んでいる。

【0022】

尚、最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで外層用成型材料を供給充填する外層供給充填工程において、下中心杵杵先を下外杵杵先より突出させる程度、即ち、下中心杵杵先に対して下外杵杵先を低下させる程度には、好ましい範囲が存在する。それは、極端に下中心杵杵先を下外杵杵先より突出させると、即ち、極端に下外杵杵先を下中心杵杵先に対して低下させると、それにより生じた成型品側面の外層密度の極端な上昇が核部分と外層部分との密度境界を生み、成型品全体の成型性の低下を招くからである。そのため、全体成型工程後の有核成型品の核部分と外層部分の粉体層の密度が極端に異ならないように、下中心杵杵先の突出程度又は下外杵杵先の低下量を調整して、外層用成型材料を供給するのが好ましい。

【0023】

尚、本発明方法においても、杵先の形状次第では、更に、下外杵上に残る残留成型材料を除去する工程を、実施する必要がある、または、実施するのが好ましい場合もある。これについては、WO01/98067に詳細に説明されているので参照されたい。

【0024】

本発明の有核成型品の製造方法の最も好ましい実施態様（第1例）を、主に図1をもとに以下に詳細に説明する。

【0025】

まず、下中心杵5Aを低下させた状態で（図1A）、下外杵5Bにより囲まれる下中心杵5A上の第一外層用空間201Aに、第一外層OP1用成型材料を供給し（図1B）、必要に応じて下中心杵5Aを上昇させて、余剰の第一外層用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵4A及び下中心杵5Aを互いに相寄る向きに移動仮圧縮し（図1C）、第一外層を仮成型する。

【0026】

次に、第一外層OP1の仮成型品を、下中心杵5Aと下外杵5Bにより保持したまま、必要に応じて下中心杵5Aを低下させ、下外杵5Bにより囲まれる第一外層OP1仮成型品上の核用空間202Aに核NP用成型材料を供給する（図1E、F）。その後、必要に応じて下中心杵5Aを上昇させて、余剰の核用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵4A及び下中心杵5Aを互いに相寄る向きに移動仮圧縮し（図1G）、第一外層仮成型品と核を仮成型する。

【0027】

更に、第一外層と核の仮成型品を下中心杵5A上に保持したまま、下杵（下中心杵5Aと下外杵5Bの両者もしくは下外杵5B）を低下させ（図1I）、更に下外杵5Bを低下させることにより下中心杵杵先が下外杵杵先より適度に突出した状態となるまで、臼3内の第一外層と核の仮成型品上及びその回りの第二外層用空間203Aに第二外層OP2用成型材料を供給する（図1J、K）。第一外層仮成型品上に保持していた核の仮成型品が、外層用成型材料と外層仮成型品で完全に包含された状態にし、必要に応じて余剰の第二外層OP2用成型材料を臼3内孔外に排出する（図1K）。尚、ここで、先に下外杵5Bを充分下げておいて、下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態にしてから、第二外層OP2用成型材料を供給することもできる。その後、上中心杵および上外杵により臼内の成型材料を覆った状態で、下外杵杵先を上昇させて下中心杵杵先と下外杵杵先を揃え（図1L、M）、上杵（上中心杵4Aと上外杵4B）及び下杵（下中心杵5Aと下外杵5B）

を互いに相寄る向きに移動し、第一外層と核と第二外層とからなる成型品全体を、必要に応じて予備圧縮（仮圧縮）を行い、最終的に本圧縮を実施する（図1M）。図1Nは、完成した成型品を取り出す工程である。

【0028】

また、外杵の先端部（図17B）の形態次第では、外層用成型材料と核用成型材料のコンタミネーションを防止するために、更に、第一外層OP1の供給後又はその圧縮成型時もしくはその後、及び、核NPの供給後又はその圧縮成型時もしくはその後、下外杵上7Bに残る残留成型材料57（57A、57B）を除去する工程（図1D、H）を追加するのが好ましい。本除去工程については、やはりWO01/98067に詳細に説明されているので参照されたい。

【0029】

次に本発明の有核成型品の製造方法の別の実施態様（第2例）を、主に図2をもとに以下に詳細に説明する。

【0030】

まず、下中心杵5Aを低下させた状態で（図2A）、下外杵5Bにより囲まれる下中心杵5A上の核用空間202Aに核NP用成型材料を供給し（図2B）、必要に応じて下中心杵5Aを上昇させて、余剰の核NP用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵4A及び下中心杵5Aを互いに相寄る向きに移動仮圧縮し（図2C）、核を仮成型する。

【0031】

次に、核の仮成型品を下中心杵5A上に保持したまま、下杵（下中心杵5Aと下外杵5Bの両者もしくは下外杵5B）を低下させ（図2E）、更に下外杵5Bを低下させることにより下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態となるまで、臼3内の核の仮成型品上及びその回りの外層用空間203Aに外層OP2用成型材料を供給する（図2F）。必要に応じて余剰の外層OP2用成型材料を臼3内孔外に排出する（図2G）。尚、ここで、先に下外杵5Bを充分下げておいて、下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態にしてから、外層OP2用成型材料を供給することもできる。その後、上中心杵および上外杵により臼内の成型材料を覆った状態で下外杵杵先を上昇させると、核の仮成型品と下中心杵の間に外層OP2用成型材料が回り込むように充填される（図2H、I）。このようにして、最終的に、下中心杵杵先と下外杵杵先を揃えた状態で、上杵（上中心杵4Aと上外杵4B）及び下杵（下中心杵5Aと下外杵5B）を互いに相寄る向きに移動し、第一外層と核と第二外層とからなる成型品全体を、必要に応じて予備圧縮（仮圧縮）を行い、最終的に本圧縮を実施する（図2J）。図2Kは、完成した成型品を取り出す工程である。尚、前述の上中心杵および上外杵により臼内の成型材料を覆った状態で下外杵杵先を上昇させる工程を行いながら、この最終の圧縮成型工程を実施することもできる。

【0032】

ここで、核の仮成型品と下中心杵の間に外層OP2用成型材料が回り込むように充填されるためには、いくつかの好ましい条件がある。以下にその条件について説明する。

【0033】

まず、2重構造杵の杵先形状であるが、これは平型形状でないものが好ましい。平型形状の杵先とは、本発明法の成型品全体の圧縮成型工程（本圧縮）において、下中心杵杵先と下外杵杵先が揃った時に両者の杵先が同一水準となり、1つの平面となる杵先形状を示す。杵先形状が平型形状でない2重構造の杵とは、下外杵杵先外周が中心杵杵先面より鋭角に立ち上がっているふち角平面や、下中心杵杵先と下外杵杵先が揃った時、曲面形状等を示す杵先を持つ2重構造の杵を示す。尚、ふち角平面又は曲面形状を持つ2重構造杵においては、下中心杵杵先と下外杵杵先が揃った時の下外杵杵先最先端部と下中心杵杵先最凹部の水準差が大きいほど、外層OP2用成型材料の回り込みに好適である。

【0034】

次に、核の仮成型品上面に供給充填される外層OP2用成型材料の量であるが、この供給充填量が充分な量であることが好ましい。ここで言う充分な量とは、体積の概念であり、下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態から、上中心杵および上外杵により臼内の

成型材料を覆った状態で下外杵杵先を上昇させる時、核の仮成型品が下外杵杵先の上昇と共に上杵方向に上昇する余地をもたらし外層OP2用成型材料の量を示す。なお、言うまでもないが、外層OP2用成型材料が低密度の粉体であれば、核の仮成型品上面に供給された外層OP2用成型材料の量は、高密度の粉体の時よりも少なくてもかまわないし、その逆も言うことができる。

【0035】

このように、核の仮成型品と下中心杵の間に外層用成型材料が回り込むように充填させることは、最終成型品底部表面の中心杵輪郭部分に現れる核用成型材料のコンタミネーションを防止することにも繋がる。この核用成型材料のコンタミネーションは、従来製造方法にてしばしば認められるもので、白内の第二外層用成型材料中に核外層仮成型品を押し上げる工程において、核仮成型品が下外杵内側先端部との接触によりわずかに削れ、それが下外杵内側先端部に付着し、これが最終成型品上に残るものである。一方、本発明法により、外層用成型材料が外層核成型品の下側に回り込むように充填されれば、このコンタミネーション部分を核仮成型品方向に押し戻しながら覆っていくため、このコンタミネーションを軽減もしくは防止することができると考えられる。

【0036】

本発明の有核成型品の製造方法は、白の上下両方向に杵を有し、上杵と下杵の両方が中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段により、実施することができる(WO01/98067参照)。このような圧縮成型手段としては、やはりWO01/98067記載の回転式圧縮成型機が挙げられるが、基本的には、上下の2重構造杵と白とがあれば、油圧式プレス機等により簡単に実施することができる。すなわち、本発明の工程順序に従い、上下の杵、もしくは中心杵、外杵を手動及び/又は自動にて所定位置まで動かし、目的とする成型材料(外層用成型材料、核用成型材料)を充填した後、油圧式プレス機にて、上下から挟み込むように押圧する本発明の工程順序に従った一連の工程を行うことにより、簡単に実施することが出来る。

【0037】

以下、実施例1をもって外層用成型材料の充填密度の改善による有核成型品の成型性改善例を、実施例2を外層用成型材料が回り込み充填による有核成型品の製造例として以下に説明する。

【実施例1】

【0038】

〔製造例1〕

内径5mmφ、外径8mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵それぞれの杵表面に、少量のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)を塗布し、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の空間に乳糖・結晶セルローススプレードライ品30mg(メグレ社: Microcellac)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれ先の乳糖・結晶セルローススプレードライ品仮成型品上の空間にアセトアミノフェン・乳糖・結晶セルローススプレードライ品混合末(1:3)100mg(タイコヘルスケア社製: アセトアミノフェン)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、万能引張圧縮成型機(島津製作所社製: AG-I 20kN)にて圧縮圧力0.3kNで仮圧縮した。最後に下杵を低下させ、更に、下外杵を下外杵杵先先端部が下中心杵杵先先端部から3mm低下した状態で、白内の、乳糖・結晶セルローススプレードライ品及びアセトアミノフェン・乳糖・結晶セルローススプレードライ品からなる成型品上及びその回りの空間に、残りの乳糖・結晶セルローススプレードライ品260mgを供給して、アセトアミノフェン・乳糖・結晶セルローススプレードライ品仮成型品が乳糖・結晶セルローススプレードライ品で完全に包含された状態とし、上杵で白内を覆った後、下外杵を下外杵杵先と下中心杵杵先が揃うまで手動にて上昇させ、次に上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、前述の万能引張圧縮成型機を用いて、7.5k

Nの圧縮圧で打錠した。錠剤重量は1錠390mgであった。

【0039】

[比較製造例1]

製造例1の核の仮成型品を覆う乳糖・結晶セルローススプレードライ品の充填を、下外杵杵先端部と下中心杵杵先端部を揃えた状態(0mm低下の状態)で充填し、他の製造方法は[製造例1]と同一条件にして錠剤を調製した。錠剤重量は1錠390mgであった。

【0040】

[錠剤硬度の評価]

製造例1及び比較製造例1の錠剤硬度の評価は、レオメーター(サン科学社製)にて、錠剤を直径方向に加圧し、圧裂破断した時の最大応力を測定した。結果を表1に示す。

【0041】

[摩損性の評価]

製造例及び比較製造例の錠剤の摩損性評価は、日本薬局方第13改正第2追補の参考情報 錠剤の摩損度試験法(USP24 General/information <1216> TABLET FRIABILITYと同様)に従った電動機付きドラム(ELECTROLAB:EF1-W)を用いて実施した。結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

項目	下外杵低下量 0 mm	下外杵低下量 3 mm
錠剤硬度 (平均)	61.7 ~ 52.0 N (58.0 N)	82.4 ~ 72.0 N (78.3 N)
錠剤摩損度	1.49 %	1.09 %

【0043】

表1から、錠剤の硬度および摩損度はいずれも、下外杵低下量0mmより3mmの方が優っていた。本結果から、下外杵低下量3mmにより調製された錠剤は、0mmで調製された錠剤より外層の充填密度が改善され、成型性が向上したと結論付けた。

【実施例2】

【0044】

[製造例1]

内径7mmφ、外径8mmφの2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵それぞれの杵表面に、少量のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)を塗布し、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の空間に核となる乳糖・結晶セルローススプレードライ品100mg(メグレ社: Microcellac)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、万能引張圧縮成型機(島津製作所社製: AG-I 20kN)にて圧縮圧力1kNで仮圧縮した。次に、下外杵を下外杵杵先端部が下中心杵杵先端部から1~3mm低下した状態で、臼内の、乳糖・結晶セルローススプレードライ品からなる成型品上及びその回りの空間に、食用赤色三号(F F I 社製)にて着色した残りの乳糖・結晶セルローススプレードライ品130mgを供給して、乳糖・結晶セルローススプレードライ品で完全に包含された状態とし、上杵で臼内を覆った後、下外杵を下外杵杵先と下中心杵杵先が揃うまで手動にて上昇させ、次に上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、前述の万能引張圧縮成型機を用いて5kNの圧縮圧で打錠した。錠剤重量は1錠230mgであった。

【0045】

[比較製造例1]

[製造例1]の核の仮成型品を覆うための着色した乳糖・結晶セルローススプレードライ品の充填を、下外杵杵先端部と下中心杵杵先端部を揃えた状態(0mm低下の状態)

で充填し、他の製造方法は[製造例1]と同一条件にして錠剤を調製した。錠剤重量は1錠230mgであった。


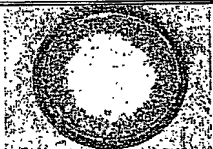
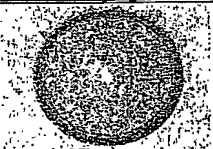
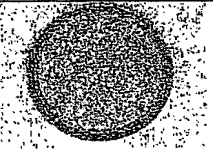
【0046】

[回り込みの評価]

錠剤底面を肉眼により観察し、着色した外層の核層への回りこみを評価した。

【0047】

【表2】

下外杵低下量	0 mm	1 mm	2 mm	3 mm
錠剤裏面状態				
	回り込み無し	一部回り込み	一部回り込み	回り込み有り

【0048】

表2から、下外杵低下量を増やすと共に、核仮成型品底部への外層の回りこみの増加が認められ、下外杵低下量3mmでは、完全に核成型品を包含していることが明確となった。以上の結果から、下外杵杵先を下中心杵杵先よりも低下させて外層用成型材料の供給充填工程を行うことにより、外層用成型材料を核仮成型品底部に回り込ませ、核用成型材料の供給充填工程と、その後に行われる外層用成型材料の供給充填工程との、2つの成型材料供給充填工程のみで有核成型品を製造できることがわかった。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】本発明の有核成型品の製造方法の一例を示す杵先作動説明図。（便宜上、断面としての斜線は省略している。）

【図2】本発明の有核成型品の製造方法の別例を示す杵先作動説明図。（便宜上、断面としての斜線は省略している。）

【符号の説明】

【0050】

1・・・回転盤

3・・・臼

4A・・・上中心杵

4B・・・上外杵

5A・・・下中心杵

5B・・・下外杵

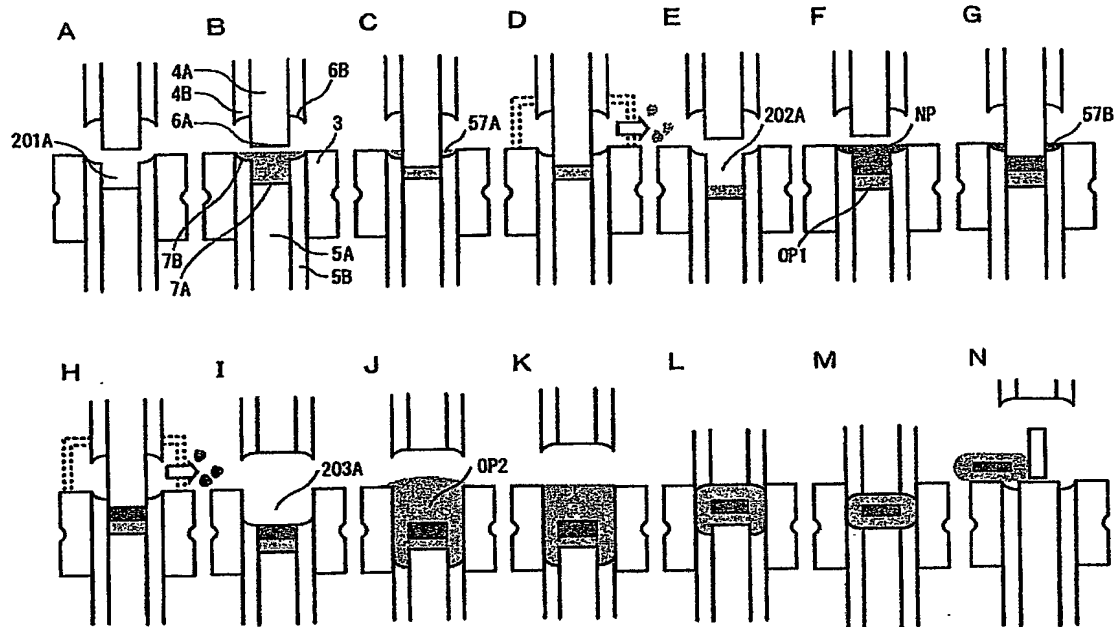
NP・・・核用成型材料

OP1・・・第一外層用成型材料

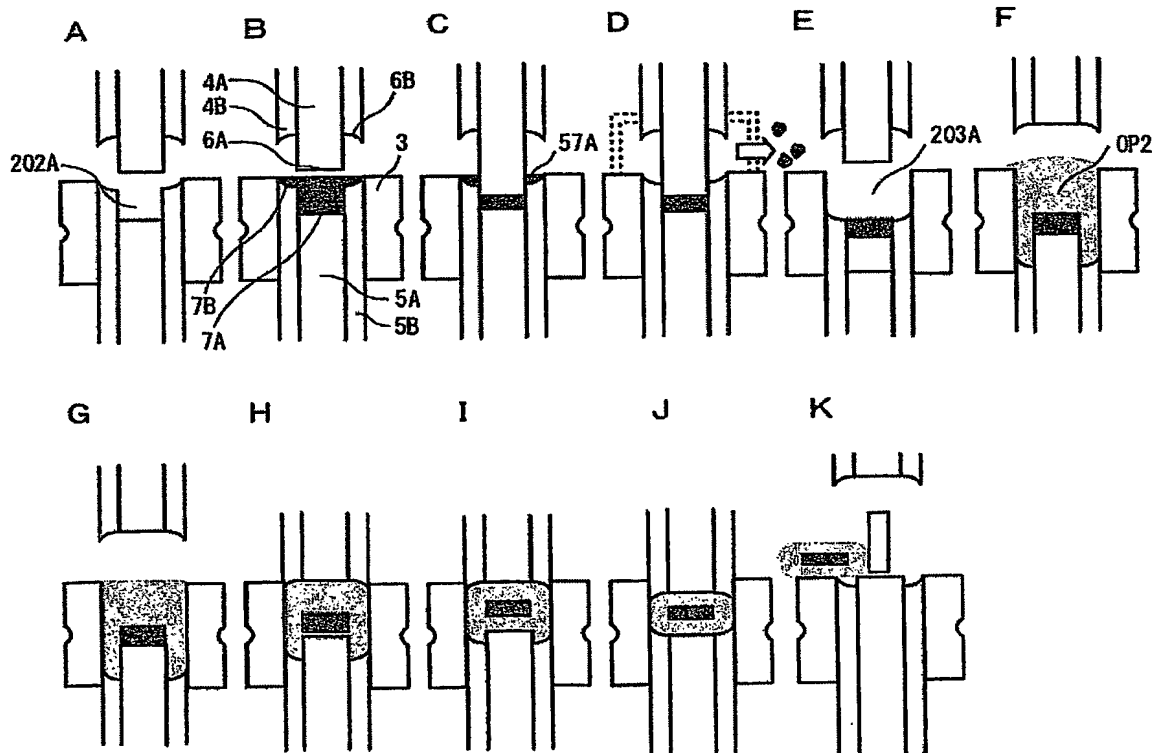
OP2・・・第二外層用成型材料

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 上下 2 重構造杵を有する圧縮成型手段を用い、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給充填工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、核を有する成型品の製造方法において、製造される有核成型品の強度を改善する。

【解決手段】 核用成型材料の供給充填工程の後に行われる外層用成型材料の供給充填工程を最終的に下中心杵杵先が下外杵杵先より突出した状態になるまで行い、更に下中心杵杵先と下外杵杵先とを揃えて上杵と下杵を押圧することにより成型品全体の圧縮成型工程を実施する。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-384502
受付番号	50301884280
書類名	特許願
担当官	森谷 俊彦 7597
作成日	平成 16 年 3 月 10 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000144577

【住所又は居所】

愛知県名古屋市東区東外堀町 35 番地

【氏名又は名称】

株式会社三和化学研究所

【特許出願人】

【識別番号】

000141543

【住所又は居所】

京都府京都市中京区西ノ京南上合町 104 番地

【氏名又は名称】

株式会社菊水製作所

特願 2 0 0 3 - 3 8 4 5 0 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 4 4 5 7 7]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由] 新規登録

住 所 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地

氏 名 株式会社三和化学研究所

特願 2 0 0 3 - 3 8 4 5 0 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 4 1 5 4 3]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府京都市中京区西ノ京南上合町 1 0 4 番地

氏 名 株式会社菊水製作所

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/016759

International filing date: 11 November 2004 (11.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-384502
Filing date: 14 November 2003 (14.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse